

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平8-277223

(43)【公開日】

平成8年(1996)10月22日

Public Availability

(43)【公開日】

平成8年(1996)10月22日

Technical

(54)【発明の名称】

高カルシウム血症治療のための薬剤

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 31/66 AGA

31/59 ADD

【FI】

A61K 31/66 AGA

31/59 ADD

【請求項の数】

4

【出願形態】

OL

【全頁数】

5

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平8-22543

(22)【出願日】

平成8年(1996)2月8日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 8 - 277223

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) October 22 days

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1996 (1996) October 22 days

(54) [Title of Invention]

DRUG FOR HYPERCALCEMIA TREATMENT

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K 31/66 AGA

31/59 ADD

【FI】

A61K 31/66 AGA

31/59 ADD

【Number of Claims】

4

【Form of Application】

OL

【Number of Pages in Document】

5

【Request for Examination】

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 8 - 22543

(22) [Application Date]

1996 (1996) February 8 days

BEST AVAILABLE COPY

JP1996277223A

1996-10-22

【新規性喪失の例外の表示】

特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年2月9日～2月10日、開催の「関東地区カルシウム骨代謝研究会」において文書をもって発表

[Permission of Grace Period]

There is Japan Patent Law Article 30 Claim 1 application application, with document 1995 February 9 days- February 10 days, in "Kanto district calcium bone metabolism research committee " of opening announcement

Foreign Priority

(31)【優先権主張番号】

特願平7-20478

(32)【優先日】

平7(1995)2月8日

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application Hei 7 - 20478

(32) [Priority Date]

Flat 7 (1995) February 8 days

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

Parties

Applicants

(71)【出願人】

【識別番号】

000003311

【氏名又は名称】

中外製薬株式会社

【住所又は居所】

東京都北区浮間5丁目5番1号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

3,311

[Name]

CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

[Address]

Between Tokyo Prefecture Kita-ku float 5 -Chome 5-1

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

遠藤 弘一

【住所又は居所】

静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72) [Inventor]

[Name]

Endo Hirokazu

[Address]

Shizuoka Prefecture Gotenba City Komakado 1-Chome 13 5
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. stock meeting intracompany

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

湯浅 恭三 (外6名)

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Yuasa Kyozo (6 others)

Abstract

(57)【要約】

【課題】

(57) [Abstract]

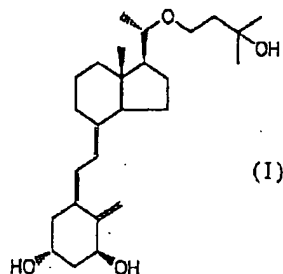
[Problems to be Solved by the Invention]

高カルシウム血症を治療する有効な薬剤を提供すること。

【解決手段】

式(I)

【化 1】



で表される化合物およびビスホスホネート類は互いに他方の化合物の血中カルシウム濃度低下作用を増強し、これらを組み合わせることにより高カルシウム血症を治療するための有効な薬剤となる。

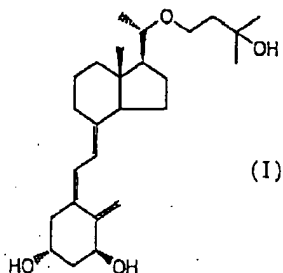
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



で表される化合物およびビスホスホネート類を有効成分として含有する高カルシウム血症治療剤。

【請求項 2】

式(I)

【化 2】

Offer effective drug which hypercalcemia treatment is done.

[Means to Solve the Problems]

Formula (I)

[Chemical Formula 1]

So compound and screw phosphonate which are displayed reinforce blood calcium concentration decreasing action of compound of other mutually, become effective drug in order treatment to do hypercalcemia due to especially combining these.

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula (I)

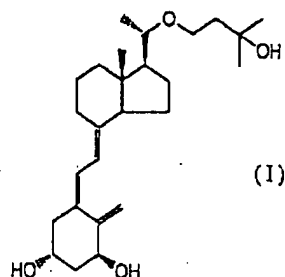
[Chemical Formula 1]

So hypercalcemia therapeutic agent, which contains compound and screw phosphonate which are displayed as active ingredient

[Claim 2]

Formula (I)

[Chemical Formula 2]



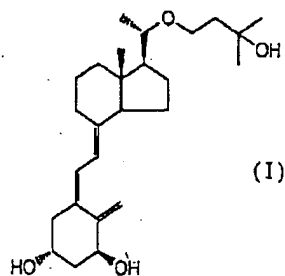
(I)

で表される化合物およびビスホスホネート類を有効成分として組み合わせて含有する高カルシウム血症治療のために使用する組み合わせ製剤。

【請求項 3】

式(I)

【化 3】



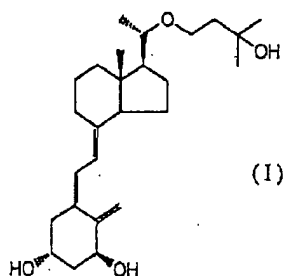
(I)

で表される化合物を有効成分として含有する、ビスホスホネート類の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤。

【請求項 4】

ビスホスホネート類を有効成分として含有する、式(I)

【化 4】



(I)

で表される化合物の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤。

Combination formulation, which is used because of hypercalcemia treatment which is contained compound and screw phosphonate which are displayed so as active ingredient combining

[Claim 3]

Formula (I)

[Chemical Formula 3]

So it contains compound which is displayed, as active ingredient promotor, of blood calcium concentration decreasing action of screw phosphonate

[Claim 4]

It contains screw phosphonate, as active ingredient Formula (I)

[Chemical Formula 4]

So promotor, of blood calcium concentration decreasing

作用の増強剤。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は高カルシウム血症を治療する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

高カルシウム血症の原因としては多彩であるが、原発性副甲状腺機能亢進症と悪性腫瘍に由来するものがそのほとんどを占める。

悪性腫瘍における高カルシウム血症は急速に進行し、致命的となる場合もあるため有効な対処をすることが必要となる。

高カルシウム血症に対する治療法としては生理的食塩水の大量補液とフルゼマイドなどに代表されるループ利尿剤による尿中カルシウム排泄促進およびビスホスホネート類などによる骨吸収の抑制が主なものである。

とりわけ、ビスホスホネート類は強力な骨吸収抑制活性を有し、現在、高カルシウム血症の第一選択薬として臨床応用されつつある。

【0003】

また、最近ビタミン D 誘導体が高カルシウム血症に有効であることを示唆する報告もなされている(J.Biol.Chem.vol.268,16730(1993))。

しかしながらこれらの薬剤の効果は未だに十分なものとはいえず、より有効な治療法の開発が待ち望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、高カルシウム血症、特に悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を治療する薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者は高カルシウム血症の治療剤について鋭意研究を重ねた結果ビスホスホネート類と式(I)

【化 5】

action of compound which is displayed

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention]

this invention regards drug which hypercalcemia treatment is done.

[0002]

[Prior Art]

It is colorful as cause of hypercalcemia, but those which derive in idiopathic hyperparathyroidism and malignant tumor occupy most.

It advances hypercalcemia in malignant tumor quickly, when it becomes fatal, because it is, it copes effective, it becomes necessary.

It is something whose with calcium excretion promotion and screw phosphonate in urine etc control of bone resorption is main with loop diuretic which is represented in large scale supplemental liquid and full Ca^{2+} etc of physiological saline as treatment method for hypercalcemia.

Especially, screw phosphonate have strong bone resorption suppression activity, clinical application are being done presently, as first-line antipsychotic of hypercalcemia.

[0003]

In addition, recently vitamin D derivative to hypercalcemia is effective has done also report which is suggested, (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3).vol.268,16730 (1993)).

But any sufficient things you cannot call effect of these drug yet, from development of effective treatment method is anticipated.

[0004]

[Problems to be Solved by the Invention]

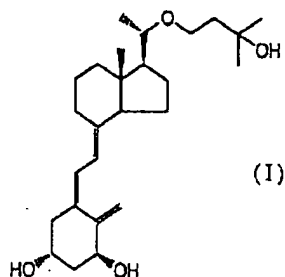
this invention offers drug which hypercalcemia which accompanies hypercalcemia, especially malignant tumor treatment is done designates as objective.

[0005]

[Means to Solve the Problems]

As for this inventor concerning therapeutic agent of hypercalcemia result screw phosphonate of diligent research and Formula (I)

[Chemical Formula 5]



で表されるビタミンD誘導体(以下、OCTと記す)を併用すると悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症に極めて有効であることを見だし本発明を完成した。

【0006】

すなわち、OCTとビスホスホネート類はともに血中カルシウム濃度を低下させる作用を有するが、この2つの薬剤を併用することにより、互いの作用を増強し各々を単独で用いた場合からは予想外の非常にすぐれた血中カルシウム低下作用を示すことが明らかとなった。

【0007】

本発明はOCTとビスホスホネート類を含む高カルシウム血症治療剤に関する。

また、本発明はOCTとビスホスホネート類とを組み合わせ含有する高カルシウム血症治療のために使用する組み合わせ製剤に関する。

さらに、本発明はOCTを含有するビスホスホネート類の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤に関する。

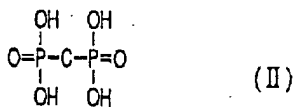
さらに、本発明はビスホスホネート類を含有するOCTの血中カルシウム濃度低下作用の増強剤に関する。

【0008】

本発明におけるビスホスホネート類とはピロリン酸のリン原子(P)にはさまれている酸素原子(O)を炭素原子(C)に置換した一連の化合物を示す。

すなわち、式(II)

【化6】



When so vitamin D derivative (Below, OCT you inscribe.) which is displayed is jointly used, quite it is effective to hypercalcemia which accompanies malignant tumor, you discovered and completed this invention.

【0006】

namely, OCT and screw phosphonate have action which blood calcium concentration decreases together, but mutual action is reinforced by jointly using these 2 drug, and blood calcium decreasing action which unexpected very is superior is shown from when each is used with alone it became clear.

【0007】

this invention regards hypercalcemia therapeutic agent which includes OCT and screw phosphonate.

In addition, this invention regards combination formulation which is used because of hypercalcemia treatment which is contained combining OCT and the screw phosphonate.

Furthermore, this invention regards promotor of blood calcium concentration decreasing action of screw phosphonate which contain OCT.

Furthermore, this invention regards promotor of blood calcium concentration decreasing action of OCT which contains screw phosphonate.

【0008】

screw phosphonate in this invention consecutive compound which substitutes the oxygen atom (O) which is put between to phosphorus atom (P) of pyrophosphoric acid in the carbon atom (C) is shown.

namely, Formula (II)

[Chemical Formula 6]

で表される部分構造を有する化合物を示す。

式(II)において炭素原子に結合する置換基としては特に制限はないが、水素原子、カルボキシル基、ハロゲン原子(たとえば、クロロ)、低級アルキル基(たとえば、メチル基、エチル基)、アミノ低級アルキル基(たとえば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、5-アミノペンチル基)、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基(たとえば、3-ジメチルアミノプロピル基、N-メチル-N-n-ペンチルアミノエチル基)、ハロゲン置換フェニルチオ基、低級シクロアルキルアミノ基(たとえば、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基)、ピリジル低級アルキル基(たとえば、3-ピリジルメチル基)、ピロリル低級アルキル基(たとえば、2-(1-ピロリル)エチル基)、式(II)の炭素原子とともに形成される窒素原子含有複素環(たとえば、アゼピン環)などから選択される。

[0009]

式(II)で表されるビスホスホネート類は、塩を形成していてもよい。

形成される塩は薬学上許容されるものであればかまわないが、好ましい例としては、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などがあげられ、最も好ましい例としてはナトリウム塩があげられる。

本発明において、ビスホスホネート類とはその塩をも包含する。

また、本発明の高カルシウム血症治療剤、高カルシウム血症治療のために使用する組み合わせ製剤、ビスホスホネート類の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤および式(I)で表される化合物の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤において用いられるビスホスホネート類は1種でも2種以上であってもよい。

[0010]

本発明において用いられるビスホスホネートとしては、たとえば下記式に示すように、エチドロネート(HEBP、EHDP、化合物1)、クロドロネート(Cl2MBP、Cl2MDP、化合物2)、パミドロネート(AHPBP、APD、化合物3)、アレンドロネート(AHBuBP、ABP、化合物4)、チルドロネート(化合物5)、YM-175(化合物6)、AHHexBP(化合物7)、Me2AHPBP(化合物8)、リセドロネート(NE-58095、化合物9)、BM210955(化合物10)、EB-1053(化合物11)、アザシクロヘプチリデン-2,2-ビスホスホン酸(化合物12)などがあげられ、好ましくはエチドロネート、クロドロネート、パ

So compound which possesses partial structure which is displayed is shown.

As substituent which is connected to carbon atom in Formula (II) there is not especially restriction. hydrogen atom, carboxyl group, halogen atom (for example chloro), lower alkyl group (for example methyl group, ethyl group), amino lower alkyl group (for example 2- aminoethyl group, 3- aminopropyl group 5-amino pentyl group), di lower alkyl amino lower alkyl group (for example 3- dimethylaminopropyl basis, N- methyl-N- n- pentyl aminoethyl group), halogen substituted phenylthio group, lower cycloalkyl amino group (for example cyclohexyl amino group, cycloheptyl amino group), pyridyl lower alkyl group (for example 3- pyridyl methyl group), pyrrolyl lower alkyl group (for example 2- (1 -pyrrolyl) ethyl group), with carbon atom of Formula (II) it is selected from nitrogen atom-containing heterocycle (for example azepine ring) etc which is formed.

[0009]

screw phosphonate which are displayed with Formula (II) may form salt.

If they are acceptable ones on pharmacology, you are not concerned salt which is formed. As desirable example, you can list for example sodium salt, potassium salt, etc you can increase the sodium salt as most desirable example.

Regarding to this invention, screw phosphonate it includes also its salt.

In addition, screw phosphonate which are used in promotor of blood calcium concentration decreasing action of the combination formulation, screw phosphonate which are used because of hypercalcemia therapeutic agent, hypercalcemia treatment of this invention and promotor of blood calcium concentration decreasing action of compound which is displayed with Formula (I) with 1 kind and are good with 2 kinds or more.

[0010]

Regarding to this invention, way it shows in for example below-mentioned formula as screw phosphonate which is used, エ jp8 ドロネー jp7 (HEBP, EHDP, compound 1), clo ドロネー jp7 (Cl2 MB P, Cl2 MDP, compound 2), パミドロネー jp7 (AHPBP, APD, compound 3), allene ドロネー jp7 (AHBuBP, ABP, compound 4), jp8 jp11 ドロネー jp7 (compound 5), YM-175 (compound 6), AHHexBP (compound 7), Me2AHPBP (compound 8), jp9 セドロネー jp7 (NE-58095, compound 9), BM210955 (compound 10), EB-1053 (compound 11), You can list aza cyclo heptylidene-2, 2- screw phosphonic acid (compound 12) etc, it is a preferably エ jp8 ドロネー jp7, clo ドロネー jp7,

ミドロネート、YM-175 である。

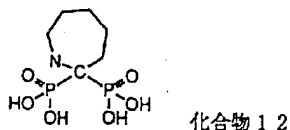
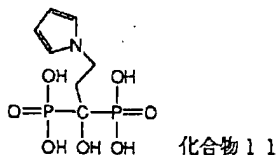
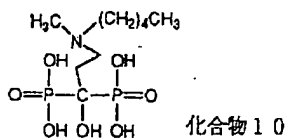
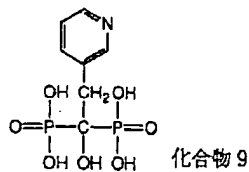
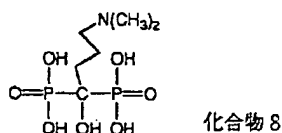
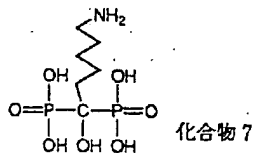
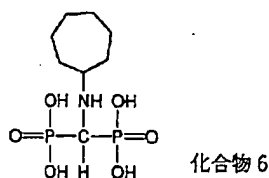
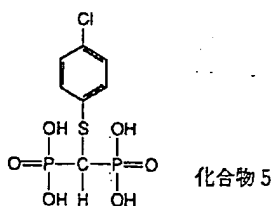
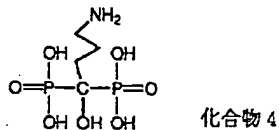
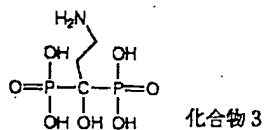
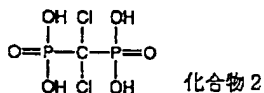
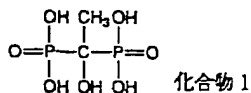
パミドロネー jp7、YM-175.

[0011]

[0011]

[化 7]

[Chemical Formula 7]



[0012]

[0012]

【発明の実施の形態】

[Embodiment of the Invention]

本発明の薬剤はビタミン D 類およびビスホスホネート類の通常の製剤方法により製造される。

drug of this invention is produced by conventional formulation method of vitamin D and the screw phosphonate.

経口剤の他に、非経口剤としては、例えば水系の溶剤を主成分とした注射剤などの液剤、点鼻

To other than oral drug, also injectable or other liquid, nosedrop or other noninvasive formulation, cream agent,

剤などの非侵襲的製剤、クリーム剤、軟膏剤等の外用剤も可能であるが経口剤および注射剤が好ましい。

[0013]

本発明の薬剤の投与方法としては、経口剤あるいは注射剤を全身投与することが好ましいが、場合によって外用剤などによる局所投与も可能である。

[0014]

本発明の OCT およびビスホスホネート類の投与量は、年齢、性別、症状等により異なるが、通常一人あたり、OCT の投与量の下限としては $0.01 \mu\text{g}$ があげられ、好ましくは $0.1 \mu\text{g}$ 以上であり、さらに好ましくは $1 \mu\text{g}$ 以上であり、上限としては $1000 \mu\text{g}$ があげられ、好ましくは $100 \mu\text{g}$ 以下であり、さらに好ましくは $20 \mu\text{g}$ 以下である。

また、ビスホスホネート類はさらに用いる化合物によっても異なるが、投与量の下限としては 0.001mg/kg があげられ、好ましくは 0.01mg/kg 以上であり、さらに好ましくは 0.1mg/kg 以上であり、上限としては 1000mg/kg があげられ、好ましくは 100mg/kg 以下であり、さらに好ましくは 50mg/kg 以下である。

[0015]

OCT とビスホスホネート類は同一の製剤中に含まれていても、別々の製剤中に含まれていてもよく、また、同時に投与しても時間的にずらして投与してもよい。

また、本発明の組み合わせ製剤には、OCT を含有する製剤とビスホスホネート類を含有する製剤とを単一包装で含む複合剤のキットも含まれる。

[0016]

[実施例]

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

本実施例ではビスホスホネート類としては、パミドロネートを用いた。

[0017]

実施例 1 高カルシウム血症モデルマウスに対する効果

ヒト膵癌細胞株 FA-6 を移植し、癌に伴う高カルシウム血症を呈するヌードマウスに薬剤を経静脈的に投与した。

ointment or other external preparation which designates solvent of for example aqueous system as main component as parenteral medicine, is possible, but the oral drug and injectable are desirable.

[0013]

As administration method of drug of this invention, oral drug or injectable the systemic administration is done, it is desirable, but when depending, is possible also local dosage with such as external preparation.

[0014]

OCT of this invention and dose of screw phosphonate differ depending upon age, gender, disease etc, but be able to increase $0.01 \mu\text{g}$ per one person, as lower limit of dose of OCT usually, with the preferably $0.1 \mu\text{g}$ or more, furthermore with preferably $1 \mu\text{g}$ or more, be able to increase $1000 \mu\text{g}$ as upper limit, with preferably $100 \mu\text{g}$ or less, Furthermore it is a preferably $20 \mu\text{g}$ or less.

In addition, screw phosphonate furthermore differ even in compound which is used, but it can increase 0.001mg/kg as lower limit of dose, with preferably 0.01mg/kg or more, furthermore with preferably 0.1mg/kg or more, it can increase 1000mg/kg as upper limit, with preferably 100mg/kg or less, furthermore it is a preferably 50mg/kg or less.

[0015]

OCT and screw phosphonate are possible being included to be included in separate formulation also in same formulation, in addition, even when prescribing simultaneously, shifting in temporal, to prescribe are possible.

In addition, also kit of double compound which includes the formulation which contains OCT and formulation which contains screw phosphonate with single packing is included in combination formulation of this invention.

[0016]

[Working Example(s)]

this invention furthermore is explained in detail below with Working Example.

With this working example パミドロネー jp7 was used as screw phosphonate.

[0017]

It confronts Working Example 1 hypercalcemia model mouse effect

human pancreatic cancer cell stocks FA-6 transplant was done, drug was prescribed to transvenous in nude mouse which displays hypercalcemia which accompanies the cancer.

[0018]

移植後、27 日目に群分けを行い(一群 6 匹)、第 1 群には、溶媒を同日と翌日に、第 2 群には、同日に OCT を、また翌日に溶媒を、第 3 群には同日に溶媒を翌日にパミドロネートを、また、第 4 群には同日に OCT を翌日にパミドロネートを 1 回静脈的に投与した。

[0019]

実験動物の血中カルシウム濃度は、投与前日で、第 1 群では $1.87 \pm 0.36 \text{ mmol/l}$ であったものが、投与開始 3 日目には $2.12 \pm 0.44 \text{ mmol/l}$ であった。

これに対して、第 2 群および第 3 群では、それぞれ、 1.67 ± 0.19 、 $1.62 \pm 0.18 \text{ mmol/l}$ であった。

また、第 4 群では、 $1.42 \pm 0.09 \text{ mmol/l}$ であった。

結果を図 1 に示す。

この結果より、OCT とビスホスホネート類を併用するとそれぞれを単独で用いた場合に比べ、高カルシウム血症を著明に改善することが明らかとなった。

[0020]

また、このとき、投与前日で、第 1 群の体重は $22.02 \pm 1.64 \text{ g}$ であったものが、投与開始後 3 日目には $20.63 \pm 1.95 \text{ g}$ へと減少したのに対し、第 2 群、第 3 群、第 4 群ではそれぞれ $21.41 \pm 1.43 \text{ g}$ 、 $22.27 \pm 1.03 \text{ g}$ 、 $21.95 \pm 0.73 \text{ g}$ であった。

結果を図 2 に示す。

この結果より本発明の OCT とビスホスホネート類との併用は高カルシウム血症に伴う体重減少を改善することが明らかとなった。

[0021]

[発明の効果]

本発明によれば、OCT とビスホスホネート類とを併用することにより、非常に強い血中カルシウム濃度低下作用が示され、高カルシウム血症に対する有効な治療剤が提供される。

[図面の簡単な説明]

[図 1]

高カルシウム血症モデルマウスのイオン化カルシウムに対する各薬剤の効果を示す図である。

[0018]

After transplant, group dividing was done in 27 th day and (one group 6 animals), in first group , solvent in same day and next day, in second group , insame day OCT, in addition in next day solvent, in thesame day to third group solvent in next day /パミドロネー jp7,in addition, OCT /パミドロネー jp7 was prescribed to the next day one time vein in same day to 4 th groups.

[0019]

As for blood calcium concentration of experimental animal, with dosage preceding day, with the first group 1.87 ± 0.36 those which are 0.36 mmol/liter , 2.12 ± 0.44 were 0.44 mmol/liter indosage start 3 rd day .

Vis-a-vis this, with second group and third group, respectively, 1.67 ± 0.19 and 1.62 ± 0.18 mmol/liter.

In addition, with 4 th groups, 1.42 ± 0.09 they were 0.09 mmol/liter .

Result is shown in Figure 1.

When from result, OCT and screw phosphonate are jointly used, wheneach one is used with alone, comparing and hypercalcemia becameremarkably are improved clear.

[0020]

In addition, this time, with dosage preceding day, body weight of the first group 22.02 ± 1.64 those which are 1.64 g , with second group, third group, 4th group 21.41 ± 1.43 g, 22.27 ± 1.03 g, 21.95 ± 0.73 g respectively after starting dosage in 3 rd day 20.63 ± 1.95 vis-a-vis decreasing to 1.95 g .

Result is shown in Figure 2.

As for combined use with OCT and screw phosphonate of this invention.the body weight reduction which accompanies hypercalcemia is improved became clearfrom result.

[0021]

[Effects of the Invention]

Very strong blood calcium concentration decreasing action is shown according to this invention, by jointlyusing OCT and screw phosphonate, effective therapeutic agent for hypercalcemia is offered.

[Brief Explanation of the Drawing(s)]

[Figure 1]

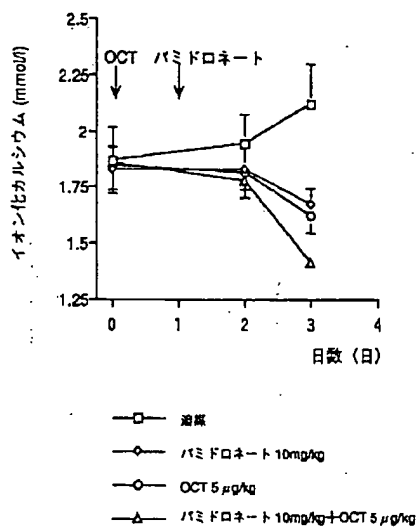
It is a figure which shows effect of each drug for ionization calcium of hypercalcemia model mouse.

【図2】

高カルシウム血症モデルマウスの体重に及ぼす各薬剤の効果を示す図である。

Drawings

【図1】

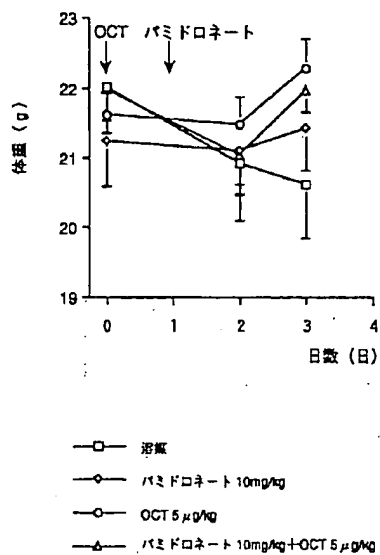


[Figure 2]

It is a figure which shows effect of each drug which is caused to body weight of hypercalcemia model mouse.

[Figure 1]

【図2】



[Figure 2]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.